

※※2015年 8月改訂38
 ※2014年 8月改訂37

日本標準商品分類番号
8 7 4 2 3 4

〈規制区分〉
 劇薬、処方箋医薬品*
 ※※〈貯 法〉
 2～8℃で保存
 ※※〈使用期限〉
 3年（バイアル及び外箱に表示）
 〈取扱い上の注意〉
 溶解後は、できるだけすみやかに使用すること。

抗腫瘍性抗生物質
ブレオ[®]注射用5mg
ブレオ[®]注射用15mg
 Bleo for Inj. 5・15mg
 ブレオマイシン塩酸塩製剤

承認番号	5mg	21800AMX10209
	15mg	21800AMX10210
薬価収載	2006年 6月	
販売開始	1969年 2月	
再評価結果	1989年12月	
効能追加	2004年 5月	

*注意- 医師等の処方箋により使用すること

【警 告】

- 本剤の投与により間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を呈することがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与し、投与中及び投与終了後の一定期間（およそ2ヵ月位）は患者を医師の監督下におくこと。特に60歳以上の高齢者及び肺に基礎疾患を有する患者への投与に際しては、使用上の注意に十分留意すること。労作性呼吸困難、発熱、咳、捻髪音（ラ音）、胸部レントゲン異常陰影、A-aDO₂・PaO₂・DLcoの異常などの初期症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 本剤を含む抗腫瘍剤併用療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、癌化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、各併用薬剤の添付文書を参照して適応患者の選択に十分注意すること。

【禁 忌】（次の患者には投与しないこと）

- 重篤な肺機能障害、胸部レントゲン写真上びまん性の線維化病変及び著明な病変を呈する患者
 [肺機能障害、線維化病変等が増悪することがある。]
- 本剤の成分及び類似化合物（ペプロマイシン）に対する過敏症の既往歴のある患者
- 重篤な腎機能障害のある患者
 [排泄機能が低下し、間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を起こすことがある。]
- 重篤な心疾患のある患者
 [循環機能が低下し、間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を起こすことがある。]
- 胸部及びその周辺部への放射線照射を受けている患者
 [[3.相互作用]の項参照]

【組成・性状】

1. 組 成

ブレオ注射用5mg及びブレオ注射用15mgは、1バイアル中に次の成分を含有する。

	成 分	含有量（力価）	
有効成分	ブレオマイシン塩酸塩	5mg	15mg

2. 製剤の性状

ブレオ注射用5mg及びブレオ注射用15mgは、白色～帯黄白色の凍結乾燥注射剤である。

	5mg(力価)	15mg(力価)
pH	4.5～6.5	4.5～6.5
浸透圧比	約1	約1

pH：注射用水で5mg（力価）/mLに溶解した液のpH。
 浸透圧比：上記のそれぞれ1バイアルを生理食塩液5mLに溶解した液の生理食塩液に対する比。

【効能・効果】

皮膚癌、頭頸部癌（上顎癌、舌癌、口唇癌、咽頭癌、喉頭癌、口腔癌等）、肺癌（特に原発性及び転移性扁平上皮癌）、食道癌、悪性リンパ腫、子宮頸癌、神経膠腫、甲状腺癌、胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）

【用法・用量】

1. 静脈内注射

通常成人には、ブレオマイシン塩酸塩として15mg～30mg（力価）を生理食塩液又は、ブドウ糖液等の適当な静脈用注射液約5～20mLに溶解し、緩徐に静注する。発熱の著しい場合は1回量を5mg（力価）又はそれ以下とする。

2. 筋肉内注射、皮下注射

通常成人には、ブレオマイシン塩酸塩として15mg～30mg（力価）を生理食塩液等の適当な溶解液約5mLに溶解し、筋注又は皮下注する。患部の周辺に皮下注射する場合はブレオマイシン塩酸塩として1mg（力価）/1mL以下の濃度とする。

3. 動脈注射

通常成人には、ブレオマイシン塩酸塩として5mg～15mg（力価）を生理食塩液又はブドウ糖液等の適当な注射液に溶解し、シングルショット又は連続的に注射する。

4. 注射の頻度

1週2回を原則とし、症状に応じて1日1回（連日）ないし1週間1回に適宜増減する。

5. 総投与量

ブレオマイシン塩酸塩の総投与量は腫瘍の消失を目標とし、300mg（力価）以下とする。ただし、胚細胞腫瘍に対し、確立された標準的な他の抗腫瘍剤との併用療法にあっては360mg（力価）以下とする。

6. 小児への投与

小児の胚細胞腫瘍、悪性リンパ腫に対しては、下記の用法・用量で投与する。
 ブレオマイシン塩酸塩として、1回10mg～20mg（力価）/m²（体表面積）を1～4週間ごとに静脈内投与する。ただし、1回量として成人の最大用量（30mg）を超えないこと。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- 胚細胞腫瘍に対し、確立された標準的な他の抗腫瘍剤との併用療法における本剤の投与頻度は、原則として週1回とすること。
- 本剤は副作用発現の個人差が著しく、比較的少量の投与でも副作用があらわれることがあるので、使用上の注意に十分留意すること。
 なお、投与にあたっては、患者の状態・症状に応じて低用量から開始すること。
- 総投与量は300mg（力価）を超えないようにすること。
 なお、経路を重複して投与した場合、結果的に投与量が増加することに留意すること。
 [再評価時の結果では、間質性肺炎又は肺線維症等の肺症状は、総投与量150mg（力価）以下6.5%、総投与量

151~300mg (力価) 10.2%、総投与量301mg (力価) 以上18.8%と総投与量の増加に伴い発現率の増加が認められた。]

- (4) 胚細胞腫瘍に対し、確立された標準的な他の抗癌剤との併用療法を適用することにより、やむを得ず300mg (力価)を超える場合には、間質性肺炎又は肺線維症等の肺症状の発現率が高まる可能性があるので注意すること。
- (5) 胚細胞腫瘍に対し、確立された標準的な他の抗癌剤との併用療法 (BEP療法 (ブレオマイシン塩酸塩、エトポシド、シスプラチン併用療法)) においては、併用薬剤の添付文書も参照すること。
- (6) ペプロマイシンを投与された患者に対するブレオマイシンの投与量は、原則として投与されたペプロマイシン量とブレオマイシン量の和をもって総投与量とすること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には十分に観察を行いながら、投与量を減量するかあるいは投与間隔を延長するなど慎重に投与すること)

- (1) 肺障害の既往歴又は合併症がある患者
[間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を起こすことがある。]
- (2) 60歳以上の高齢者
[間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を起こすことがある。]
- (3) 腎障害のある患者
[副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- (4) 心疾患のある患者
[副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- (5) 胸部に放射線照射を受けた患者
[間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を起こすことがある。]
- (6) 肝障害のある患者
[副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- (7) 水痘患者
[致命的な全身障害を起こすおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

(1) 間質性肺炎又は肺線維症

患者の状態の十分な観察を行い (下記2) 参照)、捻髪音 (ラ音) が初期指標となることがあるので、その発生に十分注意すること。異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、特発性肺線維症の治療及び処置に準じ、副腎皮質ホルモンの投与と二次感染防止のために適当な抗生物質の投与を行うこと。

- 1) 間質性肺炎又は肺線維症の発現は、肺に基礎疾患を有する患者や60歳以上の高齢者の場合には、総投与量150mg (力価) 以下でも発現頻度が高いので十分な注意を要する。
- 2) 本剤の投与にあたっては、発熱、咳、労作性呼吸困難等の臨床症状の観察を十分に行い、胸部レントゲン検査異常及び捻髪音 (ラ音) の有無を検討し、可能な施設においては肺胞気動脈血酸素分圧較差 (A-aDo₂)、動脈血酸素分圧 (Pao₂)、一酸化炭素拡散能 (DLco) などの検査を行い、投与中及び投与後およそ2ヵ月位までについてもこれらの検査を定期的に行うこと。
- 3) A-aDo₂、Pao₂などの検査は可能な限り1週に1度測定し、A-aDo₂、Pao₂がそれぞれ2週連続して拡大又は低下したときには投与を中止する。具体的にはA-aDo₂、Pao₂が投与前値より10Torr以上悪化したときは、他の臨床症状とあわせて十分な観察を行い、副作用の疑いのある場合には、直ちに投与を中止し、ステロイド等の投与を開始すること。また、DLcoについては投与前値の15%以上の低下をみたときは同様の処置を行うこと。

なお、投与前に肺機能検査値に低下のみられる患者にやむを得ず投与を必要とする場合には、慎重に経過を観察するとともに、検査値の低下がみられたときは直ちに本剤の投与を中止すること。

- (2) 使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。
- (3) ペプロマイシン及び他のブレオマイシン製剤の投与を受けた患者に本剤を投与した場合、毒性が相加することが考えられるので、慎重に投与すること。
- (4) 感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- (5) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

3. 相互作用

(1) 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
胸部及びその周辺部への放射線照射	臨床症状： 間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を起こすことがある。 措置方法： [2.重要な基本的注意]の項参照	ともに間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を誘発する作用を有する。

(2) 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗悪性腫瘍剤放射線照射	臨床症状： 間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状等を起こすことがある。 措置方法： [2.重要な基本的注意]の項参照	ともに間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を誘発する作用を有する。
頭頸部放射線照射	口内炎、口角炎が増悪することがある。また、咽喉頭粘膜に炎症を起こし、嘔声があられることがある。	ともに粘膜の炎症を誘発する作用を有する。

4. 副作用

〈概要〉¹⁾

総症例1,613例 (承認時374例、市販後調査1,239例) における主な副作用は間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状10.2%、皮膚の硬化・色素沈着40.6%、発熱・悪寒39.8%、脱毛29.5%、食欲不振・体重減少28.7%、全身倦怠感16.0%、悪心・嘔吐14.6%、口内炎13.3%、爪の変化11.2%などであった。

(1) 重大な副作用

- 1) 間質性肺炎・肺線維症 (10%) : 重篤な間質性肺炎・肺線維症を起こすことがあるので観察を十分に行い、肺胞気動脈血酸素分圧較差 (A-aDo₂)、動脈血酸素分圧 (Pao₂)、一酸化炭素拡散能 (DLco)、又は胸部レントゲン写真などの検査で異常が認められた場合 (重要な基本的注意: (1) -3) 参照)、あるいは咳嗽、労作性呼吸困難、捻髪音 (ラ音) 等の肺症状があらわれた場合は、直ちに投与を中止し、副腎皮質ホルモンの投与と適切な抗生物質等による治療を行うこと。
- 2) ショック (0.1%未満) : ショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。(悪性リンパ腫の患者に対する1~2回目の投与時に発現することが多いので、初回及び2回目の投与量を5mg (力価) 以下の量で開始し、急性反応が起こらないことを確かめた後に通常の用量に増量すること。)

3) 出血（2%）：癌病巣が急速な壊死を起こし、そのため出血することがあるので注意すること。

(2) その他の副作用

	10%以上又は頻度不明	1～10%未満	1%未満
過敏症 ^{注1)}		発疹、蕁麻疹、発熱を伴う紅皮症	
皮膚	脱毛、皮膚肥厚、色素沈着、爪の変形・変色、皮膚の強皮症様変化、scratch dermatitis		
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、口内炎	口角炎	下痢
肝臓			肝障害
泌尿器			乏尿、排尿痛、頻尿、残尿感
血液	貧血、血小板減少		白血球減少
精神・神経系		頭痛	めまい
投与部位	静注		静脈壁の肥厚・狭窄 ^{注2)}
	筋注局注		硬結
その他	発熱 ^{注3)} 、倦怠感		腫瘍部位の疼痛

注1) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

注2) このような場合は投与部位を変更するか、筋肉内注射すること。

注3) 発熱は投与後4～5時間あるいはさらに遅れて発現することがある。発熱と1回投与量との間には用量反応性があるので、発熱が強い場合は投与量を減量し、投与間隔を短縮するか、本剤投与前後に抗ヒスタミン剤、解熱剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

60歳以上の高齢者では、間質性肺炎又は肺線維症が発現しやすいので慎重に投与すること。

[間質性肺炎又は肺線維症等の重篤な肺症状の発現率は、50歳未満5.9%、50歳代8.1%、60歳代10.9%、70歳以上15.5%と年齢が高くなるに従い高かった。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないことが望ましい。

[動物実験（マウス、ラット）で催奇形作用が報告されている。]

(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

7. 小児等への投与

小児に投与する場合には、副作用の発現に注意し、慎重に投与すること。

8. 適用上の注意

(1) 静脈内投与時：血管内投与により血管痛を起こすことがあるので、注射濃度、注射速度に十分注意すること。静脈内に投与する場合には、できるだけ緩徐に投与すること。

(2) 筋肉内投与時：筋肉内に投与する場合には、組織・神経などへの影響を避けるため下記の点に注意すること。

1) 筋肉内投与により、投与部位の硬結をきたすことがある。なお、特に同一部位への反復注射は行わないこと。また、新生児、低出生体重児、乳児、小児には特に注意すること。

2) 神経走行部位を避けるよう注意すること。

3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

9. その他の注意

(1) 外国で本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用により、心筋梗塞、脳梗塞等が発現したとの報告がある。

(2) 動物実験（ラット）の皮下投与において、線維肉腫・腎癌が認められたとの報告がある。

【薬物動態】

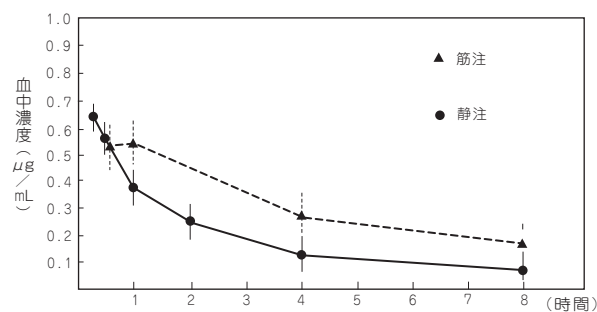
〈薬物動態・代謝〉²⁾

体内動態は特徴的で、主成分のブレオマイシンA₂は皮膚によく分布する。各組織に分布したブレオマイシンの生物活性を測定すると、皮膚、肺、腎及び膀胱では活性化型であるが、肝、脾などの他の臓器では不活化されており、これらの結果から本薬が皮膚がん、頭頸部がん特に効果を示し造血器障害のないことが証明された。

成人に15mg（力価）を静注するとき、血中濃度は直後に3 μg/mL、1時間後に<0.5 μg/mLとなる。筋注では最高血中濃度は静注時の約1/3で、以後ゆるやかに減少する。尿中排泄は24時間までに静注で38.3%、筋注で19.2%であった。陰茎がん患者3名に15mg（力価）を静注後30～37分後に手術をするとき、血中濃度0.69～0.94 μg/mL、腫瘍内濃度0.08～0.49 μg/gが認められ、睾丸腫瘍患者1例で総量300mg（力価）静注、7日後に手術したとき、皮膚に430 μg/g、腫瘍内に4 μg/gが認められた。未変化体としての尿中排泄率は68%である。全身クリアランス、分布容積、血中消失半減期はそれぞれ、1.1mL/min/kg、0.27L/kg、3.1時間である。

〈血中濃度〉³⁾

癌患者4例にブレオマイシン15mg（力価）を静注又は筋注して得られる血中濃度は下図のとおりである。



【臨床成績】

1. 国内臨床試験成績

疾患別の有効率は以下のとおりであった。

疾患	有効率
皮膚癌	57.4% (58/101)
頭頸部癌	55.6% (69/124)
肺扁平上皮癌	50.0% (11/22)
食道癌	70.6% (36/51)
悪性リンパ腫	73.8% (31/42)
子宮頸癌	57.1% (52/91)
神経膠腫	41.0% (16/39)

疾患	有効率
甲状腺癌	71.1% (32/45)
胚細胞腫瘍*	53.3% (32/60)

*小児を含む精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍の文献データによる⁴⁻⁸⁾

2. 海外臨床成績

精巣腫瘍、精巣腫瘍以外の胚細胞腫瘍（卵巣、性腺外）及び悪性リンパ腫に対して本剤を含む併用化学療法（BEP療法、ABVD療法等）が汎用されており、これら併用化学療法における有効率は次のとおりである。

疾患	有効率
精巣腫瘍 ^{注1)}	67.6% (382/565)
卵巣腫瘍 ^{注2)}	100.0% (6/6)
性腺外腫瘍 ^{注3)}	76.6% (36/47)
悪性リンパ腫 ^{注4)}	89.9% (161/179)

注1) 小児を含む精巣腫瘍の文献データによる⁹⁻¹⁴⁾

注2) 小児卵巣腫瘍の文献データによる¹³⁾

注3) 小児を含む性腺外腫瘍の文献データによる^{13,15)}

注4) 小児悪性リンパ腫の文献データによる¹⁶⁾

3. 再評価結果 (1989年)

疾患別の有効率は以下のとおりであった。皮膚癌で承認時に比し有効率は高かったが、承認後は他剤併用が主であったことが一因と考えられた。甲状腺癌では効果判定が行われたのはわずか3例であった。その他の疾患に対しては承認時とほぼ同等な成績であった。

疾患	有効率
皮膚癌	75.5% (37/49)
頭頸部癌	60.4% (217/359)
肺癌	34.0% (48/141)
食道癌	60.0% (24/40)
悪性リンパ腫	78.2% (68/87)
子宮頸癌	54.4% (62/114)
神経膠腫	61.5% (8/13)
甲状腺癌	33.3% (1/3)

【薬効薬理】¹⁷⁻¹⁹⁾

1. 抗腫瘍作用

- (1) *in vitro*: HeLaS₃細胞、エールリッヒ腹水肝癌、吉田肉腫細胞等ではDNA及び蛋白合成阻害や発育阻害がみられた。
- (2) *in vivo*: 犬の自然腫瘍（リンパ肉腫）に対して腫瘍の消失を認めた。

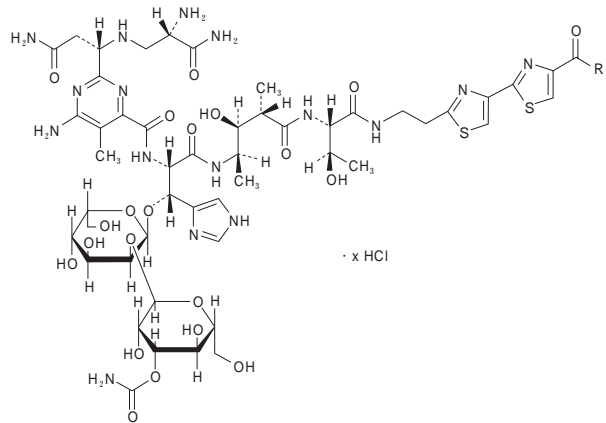
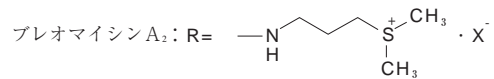
2. 作用機作

ブレオマイシンの作用機作は、DNA合成阻害及びDNA鎖切断作用である。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ブレオマイシン塩酸塩（略号：BLM）
 (Bleomycin Hydrochloride)

構造式：主成分のブレオマイシンA₂（含有比率55～70%）の構造式は下記の通りである。



性状：ブレオマイシン塩酸塩は、白色～黄白色の粉末である。水に溶けやすく、エタノール（95）に溶けにくい。吸湿性である。

【包装】

ブレオ注射用5mg：1バイアル

ブレオ注射用15mg：1バイアル

※【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) 医薬品副作用情報 No.17（昭和51年2月）
- 2) 第十六改正日本薬局方解説書 C-4169
- 3) 池田重雄他：癌と化学療法,7,756（1980）
- 4) 福井 巖他：日泌尿会誌,82(6),976（1991）
- 5) 柏木 明他：日泌尿会誌,87(1),35（1996）
- 6) Komatsubara S., et al. : Int. J. Clin. Oncol.,1,51（1996）
- 7) 林 泰秀他：癌と化学療法,8(4),617（1981）
- 8) Hayashi Y., et al. : Z. Kinderchir,44(4),208（1989）
- 9) Williams S.D., et al. : New. Engl. J. Med.,316,1435（1987）
- 10) Wit R., et al. : J. Clin. Oncol.,15,1837（1997）
- 11) Loehrer P.J., et al. : J. Clin. Oncol.,13,470（1995）
- 12) Nichols C.R., et al. : J. Clin. Oncol.,16,1287（1998）
- 13) Pinkerton C.R., et al. : Br. J. Cancer,62,257（1990）
- 14) Kusumakumary P., et al. : Pediatr. Hematol. Oncol.,17(1),105（2000）
- 15) Bukowski R.M., et al. : Cancer,71(8),2631（1993）
- 16) Michael A., et al. : J. Clin. Oncol.,15(8),2769（1997）
- 17) Umezawa,H., et al. : J. Antibiotics,20,277（1967）
- 18) Umezawa,H., et al. : J. Antibiotics,21,379（1968）
- 19) Umezawa,H., et al. : J. Antibiotics,20,15（1967）

〈文献請求先〉

日本化薬株式会社 医薬事業本部
 営業本部 医薬品情報センター
 (住所) 〒100-0005 東京都千代田区丸の内二丁目1番1号
 (TEL) 0120-505-282(フリーダイヤル)

® 登録商標